

氏 名 轟木 淳一

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 農 学

学位授与番号 博乙第4037号

学位授与の日付 平成17年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 ウシ卵巢嚢腫の発生機序の解析と新たな治療法の開発

論文審査委員 教授 奥田 潔 教授 丹羽 皓二 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

卵巢嚢腫は産業動物における主要な繁殖障害の一つであり世界的にみても経済的損失が大きいが、その発生機序は十分には明らかにされていない。また卵巢嚢腫の種々の治療法が考案されてきたが、効果的かつ安価な治療法は確立されてはいない。

まず、卵巢嚢腫牛の病態を詳細に解析し、嚢腫牛では LH のパルス状分泌が正常牛の黄体期レベルよりも高い状態にあること、また嚢腫はインヒビン A およびエストラジオールを長期間分泌し FSH 分泌を低下させることによって、新たな卵胞発育波の出現を抑制していることを明らかにした。次いで、抗エストラジオール血清の投与によって人為的に LH のポジティブフィードバック調節をかく乱するモデルを考案し、嚢腫発生 of 直接原因は、LH 分泌に対するエストラジオールのポジティブフィードバック調節の異常を一因とする LH サージの欠如であることを実証した。さらに LH サージの欠如の結果、黄体が形成されずプロゲステロンの抑制が存在しないために、LH のパルス状分泌が高いレベルに設定され、主席卵胞が嚢腫化することを、明らかにした。これらの知見に基づき、腔内留置型プロゲステロン製剤 (CIDR) を用いて、嚢腫牛の血中プロゲステロン濃度を黄体期レベルに維持し LH のパルス状分泌を低下させることによって、嚢腫を退行させ治癒させる手法を開発した。さらにこの手法を供胚牛群に応用した結果、卵巢嚢腫の治癒率は 60% 以上を示した。この治癒率は GnRH アゴニストを用いた治療法と同等であるが、CIDR の利点は安価で、かつ複数回、処置を要さないところにある。

以上の結果から、ウシ卵巢嚢腫の本質は、LH 分泌に対するエストラジオールのポジティブフィードバック調節の異常を一因とする LH サージの欠如であることが判明した。その結果、黄体が形成されずプロゲステロンの抑制が存在しないために、LH のパルス状分泌が高いレベルに設定され、主席卵胞が嚢腫化することを明らかにした。さらに CIDR を利用して、嚢腫を標的とせず、視床下部を標的とする治療法を開発・実証した。

論文審査結果の要旨

本論文は、ウシ卵巢囊腫の発生機序の解析および治療法の開発を目的として実施された一連の実験から得られた以下のような成果をまとめたものである。

1) 卵巢囊腫の病態解析： 卵巢囊腫の発症例では、直径2.5mm以上の囊腫をともなう卵泡发育波が1.5から2.5日間隔で入れ替わり、正常牛の发育波の消長間隔（7日前後）に比較して明らかな延長を示した。末梢血中のインヒビンおよびエストラジオール濃度は发育波の出現に一致して上昇し、主席卵泡の囊腫化にともない10日間以上にわたり高値を維持した。FSH濃度は发育波の出現に先立ち上昇したが、囊腫の发育期では低値で推移した。一方、LHのパルス頻度および平均濃度は常に正常牛の黄体期レベルよりも高い値を示した。2) LH分泌のポジティブフィードバック調節のかく乱による卵巢囊腫の発生： 抗エストラジオール血清を卵泡期に投与して、卵巢がエストラジオールを分泌するにも拘わらず、視床下部にエストラジオールが到達できない状態を作り出した。抗エストラジオール血清の投与によってLHサージは完全に抑制され、卵泡期に发育した主席卵泡は排卵せず直径2.5mm以上に達し（囊腫化）、その後も囊腫の入れ替わりが50日以上にわたり観察された。観察期間中のLHのパルス頻度および平均濃度は正常牛の黄体期より高いレベルを示した。3) 腔内留置型プロゲステロン製剤（CIDR）が卵巢囊腫に及ぼす影響の解析： CIDRの腔内挿入によって囊腫牛の末梢血中のプロゲステロン濃度は2.5から5ng/mlに上昇した。CIDR挿入後、囊腫は急速に内分泌機能を失い、末梢血中FSH濃度の一過性的上昇がみられた。その結果、卵泡发育波が新たに発生し、CIDR除去後に新たな主席卵泡が排卵に至った。LHのパルス頻度および平均濃度は、CIDR挿入期間中、黄体期レベルにまで低下した。4) CIDRによる卵巢囊腫の治療効果の解析： 囊腫と診断された28頭の供胚牛の腔内にCIDRを14日間留置し除去した結果、すべての牛に発情行動と黄体形成が確認された。このうち36%の症例で次の採胚後に囊腫が再発したが、64%では採胚を反復したのちも囊腫は再発しなかった。

以上の研究から、卵巢囊腫の本質は、LH分泌に対するエストラジオールのポジティブフィードバック調節の異常を一因とするLHサージの欠損であることが明らかになった。LHサージ欠損の結果、黄体が形成されずプロゲステロンの抑制が存在しないために、LHのパルス状分泌が高いレベルに維持され、主席卵泡が囊腫化することが判明した。一方、囊腫はインヒビンおよびエストラジオールの分泌を持続し長期にわたり新たな卵泡の发育を抑制することで、長周期の卵泡发育波を発生させるものと推察された。さらにCIDRを利用して、囊腫を標的とせず中枢に作用しLH分泌を矯正させる治療法を開発し、その臨床的な有効性を実証した。

これらの知見は、卵巢囊腫の発生機序の解明に大きく寄与するばかりでなく、卵巢囊腫の治療法の確立および牛群管理の効率化を促進する基礎資料として極めて興味深いものである。本学位審査会は、これらの成果をまとめた本論文の内容および参考文献を総合的に審査し、本論文が博士（農学）の学位に値するものと判断した。